

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-510454

(43) 公表日 平成8年(1996)11月5日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	F I
A 6 1 K 31/785	AD Z	8314-4C	A 6 1 K 31/785 AD Z
A 0 1 N 47/44		9450-4H	A 0 1 N 47/44
A 6 1 K 31/785	AD Y		A 6 1 K 31/785 AD Y
	A E C		A E C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願平7-500171  
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)5月17日  
 (85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)11月24日  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP94/01587  
 (87) 国際公開番号 WO94/27440  
 (87) 国際公開日 平成6年(1994)12月8日  
 (31) 優先権主張番号 P4317477.9  
 (32) 優先日 1993年5月26日  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), CA, JP, US

(71) 出願人 フレゼニウス、アーゲー  
 ドイツ連邦共和国、61350 パート・ホム  
 ブルク・ヴェー、デー、ハー、グルッケ  
 ンシュタインヴェーク 5  
 (72) 発明者 キルシュナー、ウルリッヒ  
 ドイツ連邦共和国、64546 メルフエル  
 デン・ヴァルドルフ、アン・デン・キー  
 フェルン 4アー  
 (72) 発明者 イエトン、フランク  
 ドイツ連邦共和国、61350 パート・ホ  
 ムブルク・ヴェー、デー、ハー、ファル  
 ケンシュタイナー・シュトラッセ 34  
 (74) 代理人 弁理士 ▲吉▼田 繁喜

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗感染症薬剤

(57) 【要約】

対象物は、2900～15000、好適には3000～8000、特に3200～5000の平均分子量Mを有するポリ(ヘキサメチレン)ピグアニドに基づく抗菌薬剤等の抗感染症薬剤であって、好適には傷防腐及び／又は傷治療薬剤或いは抗菌、抗ウイルス及び／又は駆虫処置用薬剤の形態にあり、好適には静脈内投与される。傷防腐及び／又は傷治療薬剤としてのポリ(ヘキサメチレン)ピグアニドの使用濃度は、好適には0.001～0.05重量％、特に0.005～0.12重量％の範囲にある。傷防腐薬及び傷治療薬剤として使用されているポリ(ヘキサメチレン)ピグアニドに基づく公知の消毒薬と比べて、本発明で用いられるポリ(ヘキサメチレン)ピグアニドは、より高い平均分子量Mを有し、より低い毒性と併せて高い殺微生物活性を示し、また中枢神経系への副作用が無い。

## 【特許請求の範囲】

1. ポリ（ヘキサメチレン）ピグアニドが2900～15000の平均分子量 $M_w$ を有することを特徴とするポリ（ヘキサメチレン）ピグアニドに基づく抗感染症薬剤。
2. 平均分子量 $M_w$ が3000～8000の範囲にあることを特徴とする請求項1に記載の抗感染症薬剤。
3. ポリ（ヘキサメチレン）ピグアニドが3200～5000の範囲の平均分子量 $M_w$ を有することを特徴とする請求項2に記載の抗感染症薬剤。
4. 傷防腐及び／又は傷治療薬剤の形態で提供されることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。
5. 表面張力を減少させる界面活性剤を含有することを特徴とする請求項1乃至4のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。
6. 界面活性剤としてポリエチレングリコールを含有することを特徴とする請求項5に記載の抗感染症薬剤。
7. ポリ（ヘキサメチレン）ピグアニドとポリエチレングリコールの比が6：1～24：1の範囲にあることを特徴とする請求項6に記載の抗感染症薬剤。
8. 前記比が12：1～22：1の範囲にあることを特徴とする請求項7に記載の抗感染症薬剤。
9. 乳酸塩フリーのリンガー溶液又は食塩水を含有することを特徴とする請求項1乃至8のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。
10. ポリ（ヘキサメチレン）ピグアニドの濃度が0.001～0.05重量％であることを特徴とする請求項1乃至9のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。
11. 前記濃度が0.004～0.03重量％であることを特徴とする請求項10に記載の抗感染症薬剤。
12. 前記濃度が0.005～0.012重量％であることを特徴とする請求項11に記載の抗感染症薬剤。
13. コンタクトレンズ保存液及び／又は洗眼液の形態にあることを特徴とす

る請求項1乃至12のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。

14. 静脈内投与溶液の形態にあることを特徴とする請求項1乃至9のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。

15. ポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドの濃度が0.000001～0.05重量%であることを特徴とする請求項14に記載の抗感染症薬剤。

16. 前記濃度が0.0001～0.03重量%であることを特徴とする請求項15に記載の抗感染症薬剤。

17. 前記濃度が0.001～0.01重量%であることを特徴とする請求項16に記載の抗感染症薬剤。

18. 請求項1乃至17のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤を調製するための2900～15000の平均分子量 $M_w$ を有するポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドの使用。

19. ポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドが3000～8000の範囲の平均分子量 $M_w$ を有することを特徴とする請求項18に記載の使用。

20. 平均分子量 $M_w$ が3200～5000の範囲にあることを特徴とする請求項19に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 抗感染症薬剤

技術分野

本発明は、特に傷防腐薬剤及び／又は傷治療薬剤及び／又は静脈内投与用溶液の形態のポリ（ヘキサメチレン）ピグアニドに基づく抗感染症薬剤、並びに消毒薬、傷防腐及び／又は傷治療薬剤、及び好ましくは静脈内投与用の抗菌、抗ウイルス及び／又は駆虫薬剤等の抗感染症薬剤を製造するためのポリ（ヘキサメチレン）ピグアニドの使用に関する。

技術状況

ポリ（ヘキサメチレン）ピグアニド（PHMB）が殺細菌作用及び殺菌作用を有することは現状の技術から公知である（例えば、イギリス特許1202495号を参照されたい）。従って、PHMBは例えば溶液又はスプレーの形態で消毒薬として多方面で使用されている。例えば、室内や装置の洗浄及び消毒、飲料の安定化、並びに水の清浄化や安定化用に食品産業において、さらに例えば藻類や細菌の成長を抑制するために水泳プールにも使用されている。ドイツ出願公開DE-OS 3537627号により、1500～1700の分子量を有するPHMBに少量のポリエチレングリコールを混合することで、傷治療の局所的な防腐薬剤としても使用可能な消毒薬が得られることが知られている。前記特許出願によれば、PHMBは、ヴァントシル（Vantocil：登録商標）IBの商標名でICI社により販売されているその塩酸塩として適切に使用することができる。

ヨーロッパ特許EP 0450117号には、リンガー溶液及び殺細菌作用を有する局所的傷治療薬剤としてのその使用が記述されており、ここでは、乳酸塩フリーのリンガー溶液には、さらに、100ミリリットルにつき分子量約4000のポリエチレングリコールが1グラム溶解しているポリ（ヘキサメチレン）ピグアニド塩酸塩の20%水溶液からなる濃縮物

が0.1～0.2%溶解されている。PHMBの適切な形態として、ICI社よりヴァントシルIBの商標名で販売されている薬剤が同様に記述されている。ラヴァセプト（Lavasept：登録商標）の商標名の製品は、創傷治療用として知られ

ており、ここでは、ラヴァセプト濃縮物は、PHMB（ICI社により販売されている商品ヴァントシルIB）20重量%とポリエチレングリコール4000の1重量%の水溶液から成る。

米国特許第4,758,595（1）号には、コンタクトレンズ、眼科製品及び目の近くで用いられる皮膚病薬剤に用いることができ、殺微生物又は殺菌的に効果的な量のビグアニドを含む溶液、或いは水溶性のビグアニドの塩を0.000001～0.0003重量%含む溶液が記載されている。

英国特許第1432345（2）号から、少なくとも眼科的に許容できる重合ビグアニドを含む組合せが目やコンタクトレンズに関して使用されることが知られている。

### 発明の説明

本発明の課題は、特に公知の消毒薬、例えば抗菌剤より有効であると同時に低い毒性を有する抗菌、抗ウイルス及び／又は駆虫薬剤など、感染の予防及び治療両用の傷防腐及び／又は傷治療薬剤に使用できる抗感染症薬剤を提供することにある。

本発明によれば、驚くべきことに、現状の技術を示しているDE-OS 3537627号及びEP 0450117号に開示されているようなポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドの分子量よりも大きな分子量を有するポリ（ヘキサメチレン）ビグアニド、特にDE-OS 3537627号及びEP 0450117号における現状の技術に開示されているものから低い分子量の部分が除かれたポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドが、従来から使用されているポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドに比べて高い殺微生物活性を示し、細菌だけでなく、菌やウイルスに対しても同様の活性

が観察されることが見い出された。かくして、従来から使用されているPHMBに比べて高分子量のPHMB、例えば低分子量のPHMB部分が除かれたPHMBは、同じ活性レベルでも低い毒性となる。さらに驚くべきことに、従来使用されてきたPHMBに見られた危険な中枢神経系の障害は高分子量のPHMBでは生じないことが見い出された。

本発明によれば、驚くべきことに、中枢神経系の副作用を伴うことの無い、前記高い活性と低い毒性は、2900～15000の範囲の平均分子量 $M_w$ を持つポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドを用いて得られることが見いだされた。3000～8000の範囲の平均分子量 $M_w$ を有するポリ（ヘキサメチレン）ビグアニド、特に3200～5000の範囲の平均分子量 $M_w$ を有するPHMB、例えば3500～4500の間の平均分子量 $M_w$ を有するPHMBが特に好ましい。分子量の測定は、粘度法により行っている。前記平均分子量を有する本発明により用いられるPHMBは、毒性のある低分子量のPHMB部分、すなわち合成前駆体又はその誘導体が実質的に無い最小限の毒性を有する水溶性材料である。

本発明のポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドの形成は、例えばドイツ特許DE-PS 1620938号又は英国特許1202495号（これらの開示内容は全体的に本発明中に引用加入する）に開示されているような公知の方法によりポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドを製造し、得られたPHMBから望ましくない分子量部分を公知の方法、例えば透析、分子濾過、HPLC、ゲル透過クロマトグラフィー（GPC）、分別沈殿等で分離することにより行われる。

市販されているPHMB、例えばヴァントシル（登録商標）IBやアルラガード（Arlagard：登録商標）Eから望ましくない毒性のある低分子量部分を前記方法で分離して調製することもできる。

本発明により用いられるPHMBは、そのままの形態、或いは例えば塩酸塩のような水溶性塩の形態で、100%濃度の（例えば凍結乾燥した）粉末として、或いは水溶液で存在してもよい。水溶液で40重量%以下、

例えば2～40重量%、好適には3～30重量%、特に4～20重量%、例えば4重量%、4.5重量%、5重量%、6重量%又は20重量%の濃度で（すなわち濃縮液として）用いてもよい。

用語「PHMB」は、ポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドそれ自体、並びに水溶液の形態のポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドの両方を当然に含む。

本発明の抗感染性媒体、例えば抗菌物質中に含まれる本発明のPHMB又はPHMB水溶液の濃度は、本発明の抗感染症薬剤を使用する所望の目的に依存して

いる。一般的に言って、適切な濃度は0.001~0.05重量%の範囲、好適には0.004~0.03重量%、特に0.005~0.012重量%の範囲、好適には0.005重量%、0.006重量%又は0.012重量%である。

本発明の抗感染症薬剤は、例えばポリエチレングリコールのような表面張力を小さくする界面活性剤を含むことができる。好適には、1500~6000の分子量を有するポリエチレングリコール、特にBASF AG社によりルトロール (Lutrol; 登録商標) E4, 000の商標名で販売されているような4000の分子量を有するポリエチレングリコールが用いられる。PHMBと界面活性剤の割合は、6:1~24:1、好適には12:1~22:1、特に望ましくは20:1が適当である。

抗感染症薬剤は、例えば感染の予防及び／又は治療用の消毒薬、抗菌薬剤、抗ウイルス薬剤、駆虫薬剤、傷防腐及び／又は傷治療薬剤として用いられ、特に傷防腐及び／又は傷治療薬剤として、及び／又は抗菌、抗ウイルス及び／又は駆虫処置用として好適である。これらは種々の方法で、例えば局所的に或いは全身的に、経口的に、直腸に、膣に、或いは静脈に、好ましくは静脈に投与して用いることができる。これらはヒト（人）及び動物、好ましくはヒトに使用できる。抗菌、抗ウイルス及び／又は駆虫処置に対する好ましい利用は、静脈内投与により、特に抗菌処置に対しては静脈内投与によるのが好ましい。

所望の治療に応じて、本発明の薬剤は、様々な利用形態、特に例えば水溶液（例えば乳酸塩フリーのリンガー溶液の成分として又は乳酸塩フリーのリンガー溶液に適した食塩水）、エマルジョン、懸濁液、ゲル、軟膏、クリーム、錠剤、カプセル、糖剤、坐薬等の形態の製剤を提供できる。これらの製剤形態においては、特別な製剤形態の形成に対して、必要な慣用の助剤及び補助薬剤をさらに使用することができる。

低分子量のPHMBに基づく薬剤に比べて向上した効果に加え、本発明の薬剤は良好な許容性及び組織適合性を有し、抵抗形成を示さず、中枢神経系の障害、麻痺症状及び他の組織的な副作用を引き起こさず、また、1700~2500の分子量を持つPHMBに基づくDE-OS 3537627号に開示されている

消毒薬並びに商品ラヴァセプト (PHMB、 $M_w$  2610) より毒性が少ない。  
2610の平均分子量 $M_w$ を有するPHMB (ポリヘキサニジウム) を含んでいる従来より使用されてきた商品ラヴァセプト (登録商標) は、わずかに0.21%の血液レベルで10%の溶血を引き起こすが、4000の平均分子量 $M_w$ を有するPHMBを使用すると0.5%の血液レベルでやっと10%の溶血を引き起こす。

傷防腐及び/又は傷治療薬剤として使用するために、本発明で用いられるポリ (ヘキサメチレン) ビグアニド、好ましくは前記PHMBの濃縮水溶液は、水、乳酸塩フリーのリンガー溶液又は食塩水で、好適には乳酸塩フリーのリンガー溶液で希釈される。そのように利用するための水、乳酸塩フリーのリンガー溶液又は食塩水中のPHMBの適切な濃度は、一般的に0.001~0.05重量%の範囲、好適には0.004~0.03重量%の範囲、特に0.005~0.012重量%の範囲、例えば0.005重量%、0.006重量%又は0.012重量%である。この濃度では、本発明の薬剤は、ブドウ球菌 (Staphylococci)、大腸菌 (Coli)、シュエドモナス (Pseudomonas)、プロテウス属 (Proteus)、好気性細菌 (Aerobacter)、嫌気性細菌 (Anaerobacter)、菌類 (fungi)、ウイルス、アメーバ、又は例えばリーシュマニア属 (Leishmaniae) やアルブミ

ン存在下でさえ実質的に減少しない他の寄生虫のような原生動物等、臨床的に関係のある全ての生物に対し優れた微生物静的活性ないし微生物活性を示す。

食塩水は0.4~1.2重量%の濃度で用いることができるが、好適には生理的食塩水、すなわち0.9重量%食塩水が使用される。

本発明の薬剤の前述した驚くべき特性に基づき、これらの薬剤は、消毒薬を含む従来公知のポリ (ヘキサメチレン) ビグアニドが用いられてきた全ての目的に対して使用でき、それによって、比肩し得る所望の結果を得るために、本発明に従って用いられるPHMBの特性に基づき抗感染性、抗菌性薬剤を公知の消毒薬よりも実質的に低濃度で使用できる。それに加え、本発明の傷防腐薬剤及び傷処置薬剤に関しては、良好な組織の耐性があり、また実質的に低毒性である。本発明に従って用いられるPHMBは、この目的のために従来から使用されている前



記ポリ（ヘキサメチレン）ピグアニドより再吸収される量が非常に少量である。更に、本発明による溶液の長期間の使用の間にも、良好な組織の耐性に変化は観察されない。長期に及ぶ処置の間でさえ、局所的な刺激は傷中又は皮膚上のどちらにも現れない。それ故、本発明の薬剤は、局所的な防腐薬として、また傷治療用、例えば医療行為の多方面の創傷治療用に使用できる。このように、本発明の溶液は、例えば慢性的な骨感染、骨接合に伴う術後感染源による感染などの種々の外科的感染、また例えば虫垂切除後の手術の傷又は腹部からの侵入による感染、皮膚の及び皮下の及びより深い軟質組織の膿瘍による感染又は手及び指の感染、腹膜炎及び感染の危険にさらされる腹部からの侵入などの軟質組織からの感染、並びに、例えば感染した菌や嚢包の除去後の感染、歯牙難生、感染した菌嚢又は菌槽、顎の骨の骨髓炎及び歯遺伝の上顎洞炎などの歯科手術における様々な感染、並びに手術部分の傷洗浄手段として予防用などに用いることができる。

本発明の薬剤は、病巣の炎症を除去する準備として病巣の洗浄薬や、傷洗浄薬の形で、手術前洗浄薬として、或いは手術中の洗浄薬として、本発

明による溶液を染み込ませたタンポン（例えば歯科用に）又は（術後開いたままの傷を回復させるための）膏薬包帯等の形で使用できる。

治療上の使用においては断続的な適用が好ましく、感染した傷に1日に1～3回、治療の必要に応じて本発明の薬剤を付けたり、或いはその液で洗い流す。さらに、本発明の薬剤は、体内洗浄用の洗浄／吸引排液に使用することもできる。体内手術の予防に対しては、手術部分の洗浄並びに湿布による移植組織の洗浄に対して手術期間中ずっと利用でき、1～2リットルに及ぶ量が容易に適用できる。

本発明の溶液は、コンタクトレンズ、例えばコンタクトレンズの保存用や、コンタクトレンズの洗浄液として、また目を洗浄することにも利用できる。

感染の予防及び治療、例えば、静脈内投与によるヒトや動物の抗菌処置のためには、本発明により用いられるPHMB、好適には前記本発明により用いられるPHMB濃縮水溶液は水、食塩水又は乳酸塩フリーのリンガー溶液、好適には乳酸塩フリーのリンガー溶液で希釈される。この用途のためには、水、食塩水又は

乳酸塩フリーのリンガー溶液中の本発明のPHMBの適切な濃度は、一般的に0.000001~0.05重量%の範囲、好適には0.0001~0.03重量%の範囲、特に0.001~0.01重量%の範囲にあり、例えば0.00005重量%、0.0005重量%、0.005重量%、0.0012重量%、もしくは0.01重量%である。この濃度で静脈内に投与された本発明による溶液は、ブドウ球菌、大腸菌、シュドモナス、プロテウス属、好気性生物及び嫌気性生物、菌類、ウイルス、アメーバ又は例えばリーシュマニア属、及びアルブミン存在下でさえ実質的に減少しない他の寄生虫のような原生動物等、臨床的に関係のある全ての生物に対し優れた微生物静的活性ないし殺微生物的作用を示す。

静脈内投与のためには、表面張力を減じる界面活性剤を含む前記溶液を用いることもできる。しかしながら、そのような界面活性剤を含まない方

が好ましい。また、これらの溶液には、前記したように慣用の助剤及び補助薬剤のような慣用の電解質をさらに加えてもよい。これらの静脈投与可能な溶液は、ブドウ球菌、大腸菌、シュドモナス、プロテウス属、嫌気性生物、菌類、及びウイルスのような臨床的に重大な生物により発生する感染の予防及び／又は治療に適している。これらの溶液は、嫌気性生物、菌類、ウイルス、原生動物、及び他の寄生虫によって引き起こされる微生物の感染の予防及び治療に特に適している。試験では、ラヴァセプト（登録商標）溶液又は2610の平均分子量 $M_w$ のPHMBを含有すると共に、PHMBの低分子量部分もその一部として含む溶液を使用する場合に起こる前記中枢神経系の障害のような麻痺の出現は観察されないという驚くべき発見があった。従って、本発明の溶液は、最小限の毒性しか無くより高い効果を示し、さらに驚くべきことに、1700~2600の平均分子量 $M_w$ を有するPHMBに基づく前記公知の溶液より優れた許容性がある。

静脈内に投与される溶液は、0.01~20ml/kg体重の間の投薬量レベルで、好適には0.01ml/kg体重又は10ml/体重の投薬量で適切に使用できる。

#### 図面の説明

図1は本発明による $M_w$ 4000のPHMB及び $M_w$ 2600の市販のPHMB

の分子量分布を示しており、

図2は血液透析の結果を示している。

#### 発明を実施するための態様

本発明の説明のために以下の実施例を挙げる。

##### 実施例1

3500の平均分子量 $M_w$ を有するポリ（ヘキサメチレン）ビグアニド、ポリエチレングリコール4000（ルトロ（Lutro：登録商標）E40

00、BASF AG社製）及び水を用いて、以下の組成を持つ本発明の混合物を調製した。

ポリ（ヘキサメチレン）ビグアニド-塩酸塩、 $M_w$ 3500	6重量%
ポリエチレングリコール、 $M_w$ 4000	0.3重量%
水	93.7重量%

ここで使用されているポリ（ヘキサメチレン）ビグアニド-塩酸塩は、市販のポリ（ヘキサメチレン）ビグアニド製品-ICI社のヴァントシル（登録商標）IB又はアルラガードEを分別濾過による公知の方法で分離したものである。ヴァントシルIB又は好適にはアルラガードEは、活性物質として20%のポリ（ヘキサメチレン）ビグアニド塩酸塩を含む水溶液である。

##### 実施例2

PHMB塩酸塩の代わりに対応するPHMBを使用した以外、実施例1に従って本発明の溶液を調製した。

##### 実施例3

傷防腐及び傷処置用薬剤を調製するため、実施例1及び2に従って製造した0.2%溶液を乳酸塩フリーのリンガー溶液で希釈し、0.012重量%のPHMB（ $M_w$  3500）最終濃度とした。

##### 実施例4

分子量3500のPHMB、ポリエチレングリコール4000及び水から、これらの成分を混合して実施例1と同じ方法で以下の組成の本発明の溶液を調製した。

ポリ（ヘキサメチレン）ピグアニド-塩酸塩、 $M_w$ 3500	20重量%
ポリエチレングリコール、 $M_w$ 4000	1.0重量%
水	79重量%

PHMB及びポリエチレングリコールとしては、実施例1で使用したものと同一製品を用いた。

#### 実施例 5

実施例1及び4に記載のPHMB塩酸塩及びポリエチレングリコールから、実施例1と同様に水と共にそれらを混合し、以下の組成の本発明の溶液を調製した。

ポリ（ヘキサメチレン）ピグアニド-塩酸塩、 $M_w$ 3500	5重量%
ポリエチレングリコール、 $M_w$ 4000	0.3重量%
水	94.7重量%

#### 実施例 6

本発明による別の溶液を調製するため、実施例1で使用したPHMB塩酸塩、 $M_w$  3500に代えて平均分子量 $M_w$  4000のPHMBを使用する以外、実施例1と同様にして調製した。図1にPHMB、 $M_w$  4000の分子量分布を市販のPHMB、 $M_w$  2600の分子量分布と比較して示す。

#### 実施例 7

本発明による別の溶液を調製するため、実施例4で使用したPHMB塩酸塩、 $M_w$  3500に代えてPHMB塩酸塩、 $M_w$  5000を使用する以外、実施例4と同様にして調製した。

#### 実施例 8

本実施例では、 $M_w$  3500の分子量を有する本発明によって製造されたPHMBの殺微生物的効果をヴァントシルIBの殺微生物効果と比較した。DGHMガイドライン1/2.3（定量的な懸濁液）に従って全ての試験を行った。1g-減少因子（Rf）がそれぞれの記録から得られる。これらの試験において、3%トゥイーン（Tween）80+3%サポニン+0.1%ヒスチジン+0.1%シスチンを用いて失活を行った。これらの研究の結果は下記表1に記載されており

、ここでは次の意味を示す。

A：ヴァントシル（登録商標）IB、20重量%PHMB、 $M_w$  2610

B：PHMB、 $M_w$  2610、5重量%溶液

C：PHMB、 $M_w$  3500、5重量%水溶液

この溶液を、選定した濃度で、幾つかの試験生物に対し、選定した作用時間の間試験した。

表 1

a) 試験生物：ブドウ球菌 (S.aureus)、反応時間：2分

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「B」	R f 「C」
0.2	2.0	1.0	2.0
0.1	1.1	0.95	1.1
0.05	1	0.85	1
0.01	0.95	0.8	0.9

b) 試験生物：ブドウ球菌 (S.aureus)、反応時間：30分

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「B」	R f 「C」
0.2	>5	>5	>5
0.1	>5	>5	>5
0.05	4.5	4.0	4.8
0.01	3.0	1.5	3.0

c) 試験生物：緑膿菌 (P.aeruginosa)、反応時間：1/2分

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「B」	R f 「C」
0.2	0.3	0.0	0.3

d) 試験生物：緑膿菌 (P.aeruginosa)、反応時間：2分

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「B」	R f 「C」
0.2	1.5	0.2	1.5
0.1	1.4	0.0	1.4
0.01	0.2	0.0	0.2

e) 試験生物：緑膿菌 (P.aeruginosa)、反応時間：30分

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「B」	R f 「C」
0.2	>5	>5	>5
0.1	>5	>5	>5
0.05	>5	2.8	>5

## 実施例 9

さらに比較の目的で、しかし特定の負荷の下、次の定量懸濁試験をDGHMガイドライン1/2.3に従って行った。下記表2及び3に、負荷用に加えた物質

及び試験した比較試験物質の試験濃度と共にこれらの試験で得られた結果がまとめてある。1 g-減少因子が各値から計算され、また試験は3%トウイーン80+3%サポニン+0.1%ヒスチジン+0.1%システインにより失活させた。

表2

試験生物：ブドウ球菌 (S. aureus)

負荷：1%アルブミン

試験濃度：乳酸塩フリーのリンガー溶液中0.125重量%

試験物質A：20% PHMB、M<sub>w</sub> 2610含有ラヴァセプト

試験物質C：実施例4による溶液

反応時間 (分)	R f 「A」	R f 「C」	リンガー
1	4.0	>5	0
5	1.5	3.7	0
15	0	1.5	0

表3

試験生物：ブドウ球菌 (S. aureus)

負荷：20%血液

試験濃度：乳酸塩フリーのリンガー溶液中0.2重量%

試験物質A：20% PHMB、M<sub>w</sub> 2610含有ラヴァセプト

試験物質C：実施例5による溶液

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「C」
2	1.2	1.2
15	2.0	2.1
30	2.2	2.2

### 実施例10

本発明により使用される分子量M<sub>w</sub> 3500を有するPHMBの、分子量M<sub>w</sub> 2500を有するPHMBに勝る驚くべき優越性を示すために、本発明により使用

される $M_w$  3500のPHMBを $M_w$  2500のPHMBと殺細菌効果及び毒性について比較した。毒性（溶血試験）に関する試験は以下の方法で行った。

試験溶液とヒト血液をインキュベートする間にヘモグロビンが放出されるかどうかを測定した。下記溶液をエー・エム・アイーリポート（AMI-Reports）I／81、第14頁、ハー・クロイツェル（H.Kreuzer）の方法に従って試験した。  
1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの（0.9%食塩水に溶解した）1%サポニン溶液

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの0.9%食塩水

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの試験溶液

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlのリンガー溶液

混合物を45分間、37℃でインキュベートし、次に5分間、1000gで遠心分離した。サポニンとの混合物のヘモグロビン試験は100%溶血に相当し、生理的食塩水との混合物のヘモグロビン含量は零値とみなされた。

これらの実験において、ポリ（ヘキサメチレン）ピグアニドの分子量が2500から3500に上昇した場合、溶血に必要な濃度は2倍まで上昇するが殺微生物活性は3.3倍まで上昇することが分かった。溶血は、殺細菌活性を考慮して、異なる分子量を有する両方のポリ（ヘキサメチレン）ピグアニドの溶血活性の検査により測定した。

#### 実施例 11

従来より使用されているPHMBに対して本発明で用いるPHMBの驚くべき優越性を証明するため、平均分子量 $M_w$  4000を有するPHMBを2610の分子量を有する従来より使用されているPHMB（図1並びに実施例6を参照）と比較した。毒性に関する試験（溶血試験）は以下の

方法で行った。

試験溶液とヒト血液をインキュベートする間にヘモグロビンが放出されるかどうかを測定した。下記溶液をエー・エム・アイーリポートI／81、第14頁、ハー・クロイツェルの方法に従って試験した。

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの（0.9%食塩水に溶解した）1%サ



### ポニン溶液

1 ml の新鮮なクエン酸塩血液と 1 ml の 0.9 % 食塩水

1 ml の新鮮なクエン酸塩血液と 1 ml の試験溶液

1 ml の新鮮なクエン酸塩血液と 1 ml のリンガー溶液

混合物を 45 分間、37℃でインキュベートし、次に 5 分間、1000 g で遠心分離した。サポニンとの混合物のヘモグロビン試験は 100 % 溶血に相当し、生理的食塩水との混合物のヘモグロビン含量は零値とみなされた。これらの検査で得られた結果を添付の図 2 に示す。

これらの結果から、従来から用いられている PHMB、例えば平均分子量  $M_w$  2610 を有するラヴァセプト（登録商標）を用いた場合、10 % の溶血が血液中 0.2 % のレベルで既に起きるが、平均分子量  $M_w$  4000 の PHMB（実施例 6 による溶液）を用いた場合、10 % の溶血は、血液中 0.5 % の PHMB、 $M_w$  4000 を用いて起きるに過ぎない。

#### 実施例 12

平均分子量  $M_w$  4000 の PHMB と水と一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PHMB、 $M_w$  4000                      4 重量%

水    96 重量%

実施例 1 に記載の方法に従い、使用される PHMB を得た。

#### 実施例 13

平均分子量  $M_w$  5000 の PHMB と水と一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PHMB、 $M_w$  5000                      4.2 重量%

水    95.8 重量%

使用される PHMB を実施例 1 に記載の方法に従って調製した。

#### 実施例 14

平均分子量  $M_w$  4500 の PHMB と水と一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を得た。

P H M B、 $M_w$  4 5 0 0      4. 5 重量%

水                              9 5. 5 重量%

使用される P H M B を実施例 1 に記載の方法により調製した。

#### 実施例 1 5

本発明による別の溶液を調製するため、実施例 1 で用いた平均分子量  $M_w$  3 5 0 0 を有する P H M B に代えて平均分子量  $M_w$  4 0 0 0 を有するものを使用し、またポリエチレングリコール ( $M_w$  4 0 0 0) の含有を水に代えた以外、実施例 1 と同様に行った。

#### 実施例 1 6

実施例 8 に記載した試験を繰り返した。しかしながら、試験溶液「C」としては、実施例 1 2 ~ 1 5 に従って調製した溶液を用いた。これらの試験において、実施例 1 2 ~ 1 5 の溶液に対して得られた結果は実施例 8 で示された結果と同等であった。

#### 実施例 1 7

平均分子量  $M_w$  4 0 0 0 の P H M B と水を一緒に混合し、以下の組成を有する本発明の溶液を得た。

P H M B、 $M_w$  4 0 0 0      2 0 重量%

水                              8 0 重量%

実施例 1 に記載した方法に従って使用される P H M B を調製した。

#### 実施例 1 8

実施例 9 に記載した懸濁試験を以下の試験物質を用いる以外同様にして繰り返した。

試験物質 A : 2 0 % P H M B、 $M_w$  2 6 1 0 を含むラヴァセプト

試験物質 C : 実施例 1 7 による溶液

試験物質 D : ポリエチレングリコールを含有しない試験物質 A のラヴァセプト

これらの試験においては、実施例 9 に記載した結果と同等の結果が得られた。

#### 実施例 1 9

抗菌処理のような感染の予防及び／又は治療用に静脈内投与できる溶液を調製

するために、実施例15に従って調製した0.2%の溶液を乳酸塩フリーのリンガー溶液で希釈し、 $M_w$ 4000のPHMBを0.0012重量%の最終濃度とした。

#### 実施例20

抗菌処理のような感染の予防及び／又は治療用に静脈内に投与できる別の溶液を調製するために、実施例6に従って調製した0.2%の溶液を乳酸塩フリーのリンガー溶液で希釈し、 $M_w$ 4000のPHMBを0.01重量%の最終濃度とした。

#### 実施例21

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実施例14に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、 $M_w$ 4500のPHMBを0.005重量%の最終濃度とした。

#### 実施例22

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実施例13に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、 $M_w$ 5000のPHMBを0.00005重量%の最終濃度とした。

#### 実施例23

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実施例12に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、 $M_w$ 4000のPHMBを0.0005重量%の最終濃度とした。

#### 実施例24

比較の目的のために、殺生物剤としての効果に関して静脈内への溶液として以下の溶液を試験した。

溶液A：リンガー溶液中に0.2%のラヴァセプト

(PHMB、 $M_w$ 2610の濃度：0.04%)

溶液B：実施例20による溶液

(PHMB、 $M_w$ 4000の濃度：0.01%)

試験は、ウイスターラットで行った。ラットの尾の静脈中に試験下の溶液をゆ

つくり且つ続けて一回注射した。ラットをそれぞれ10匹含む(オス5匹、メス5匹を含む)3つの別々のグループに分け、次のように投与した。

グループI : 溶液Aを5ml/kg体重

グループII : 溶液Aを10ml/kg体重

グループIII : 溶液Bを10ml/kg体重

試験期間は14日間で、投与後の10分、1時間、2時間、6時間、及び24時間後に観察し、その後14日の試験期間が終了するまで毎日観察した。

これらの試験において、全てのグループにおいて体重は同等に増加したが、投与後2時間以内のグループIと投与後6時間以内のグループIIにおいては、麻痺症状の典型的な様相(中枢神経障害)、即ち活動の著しい低下、腹ばい又はしゃがみ姿勢、異常な足取り、異常な体の姿勢、身体及び腹部の色調の低下が観察された。グループIIIでは何の変化も認められなかった。グループI及びグループIIで認められたような麻痺症状の典型的な様相はグループIIIでは起こらなかった。

#### 実施例 25

ゲルの調製:

以下の組成を用いて、本発明によるゲルを常法に従って調製した。

リンガー溶液(乳酸塩フリー) : 965.5g

実施例4によるPHMB : 2.0g

ヒドロキシエチルセルロース(DAB) : 32.5g

#### 実施例 26

別のゲルを調製するために、実施例4のPHMBの代わりに実施例17のPHMB溶液を使用する以外、実施例25と同様に行った。

#### 実施例 27

平均分子量 $M_w$  6000のPHMBと水を混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PHMB、 $M_w$  5000 : 4.2重量%

水 : 95.8重量%

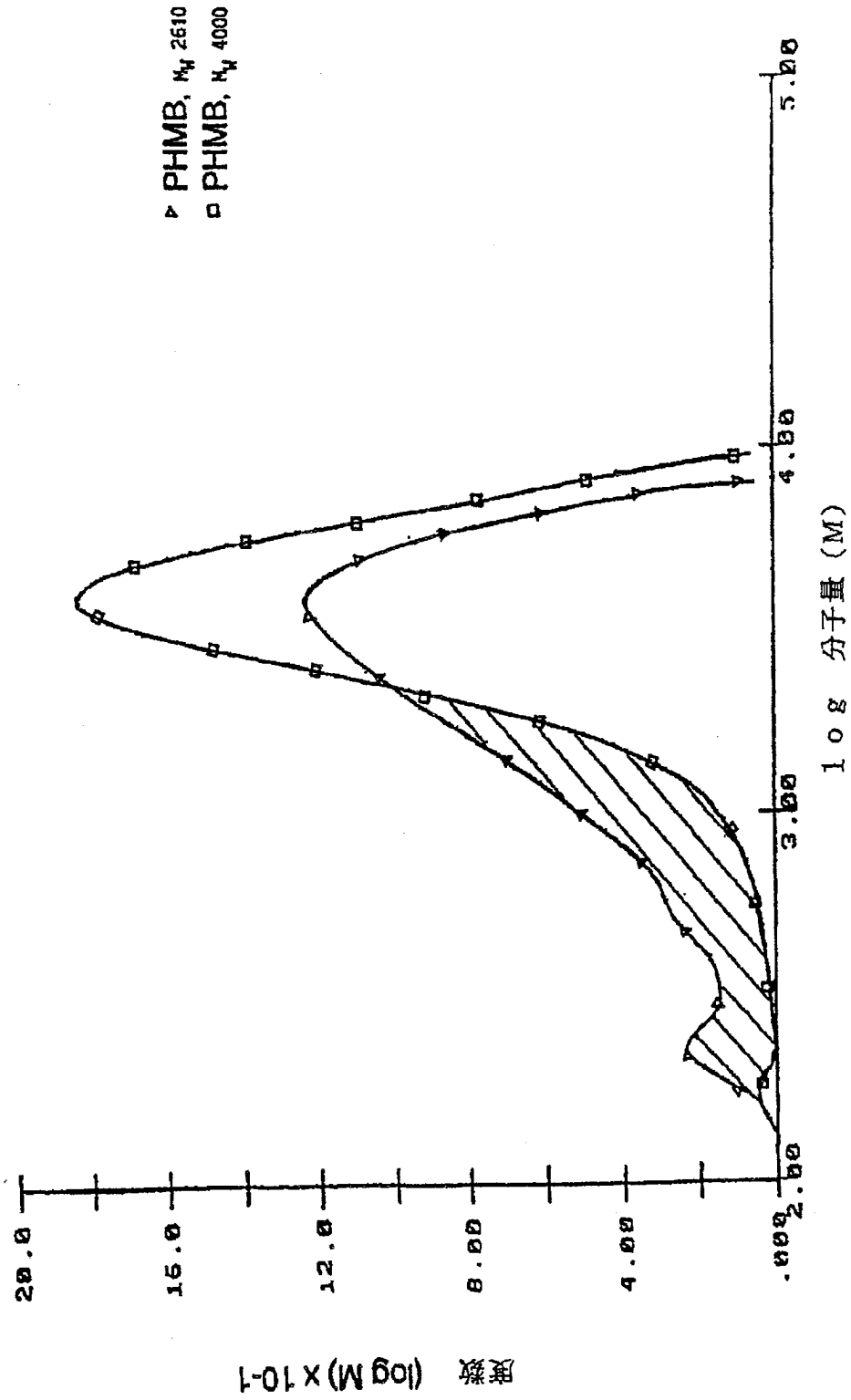
使用される PHMB を実施例 1 に記載の方法に従って得た。

#### 実施例 28

抗菌処理のような感染の予防及び／又は治療のために静脈内に投与できる溶液を調製するため、実施例 27 に従って得た 0.2% 溶液を乳酸フリーのリンガー溶液で希釈し、 $M_w$  6000 の PHMB を 0.0012 重量%の最終濃度とした。

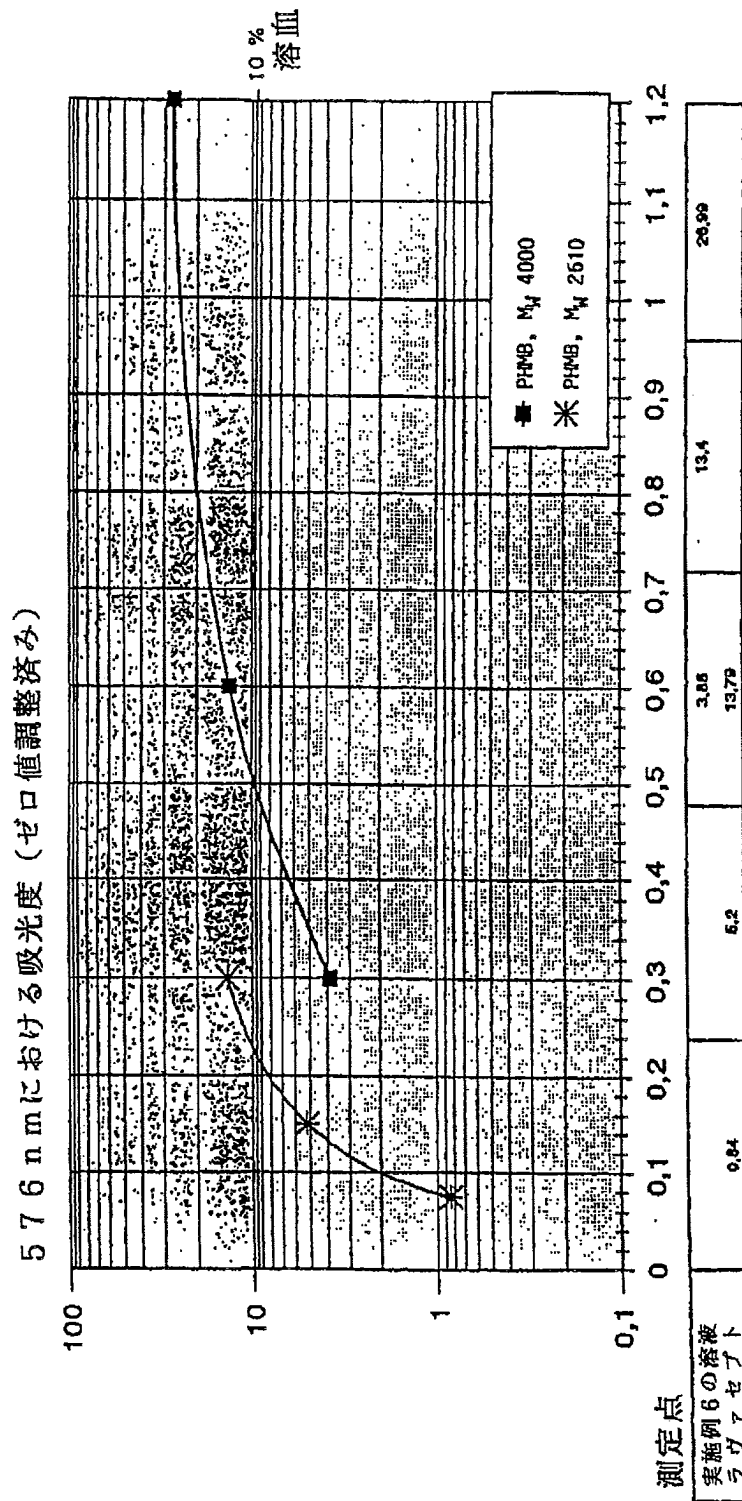
【図1】

図1 PHMB, Mw2610及びPHMB, Mw4000の分子量分布



【図2】

図2 PHMB, Mw2610及びPHMB, Mw4000の溶血活性



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Appl. No. PCT/EP 94/01587
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 A01N47/44 A61L2/00 A61K31/155		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A01N A61L A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 180 309 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 7 May 1986 see page 5, line 15 - page 6, line 30; claims; examples III,IV ---	1-20
Y	EP,A,0 450 117 (INFECTLESS S.A.) 9 October 1991 cited in the application see page 3, line 8 - page 5, line 36; claims ---	1-20
A	THE JOURNAL OF APPLIED BACTERIOLOGY, vol.54, 1983 pages 345 - 353 P.BROXTON ET. AL. 'A study of the antibacterial activity of some polyhexamethylene biguanides towards Escherichia coli ATCC 8739' ---	
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "W" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  8 September 1994		Date of mailing of the international search report  16.09.94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Donovan, T



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 94/01587

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,35 37 627 (MERCK PATENT GMBH) 7 May 1986 cited in the application ---	
A	WO,A,86 02001 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 10 April 1986 & US,A,4 758 595 (L. OGUNBIYI ET. AL.) cited in the application ---	
A	GB,A,1 152 243 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 14 May 1969 & DE,A,16 20 938 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) cited in the application ---	
A	GB,A,702 268 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 13 January 1954 -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int. Patent Application No.

PCT/EP 94/01587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0180309	07-05-86	CA-A- 1259542	19-09-89
		DE-A- 3585400	26-03-92
		EP-A- 0197985	22-10-86
		JP-B- 6049642	29-06-94
		JP-A- 61085301	30-04-86
		JP-T- 62500661	19-03-87
		WO-A- 8602001	10-04-86
		US-A- 4836986	06-06-89
		US-A- 4758595	19-07-88
EP-A-0450117	09-10-91	NONE	
DE-A-3537627	07-05-86	NONE	
WO-A-8602001	10-04-86	CA-A- 1259542	19-09-89
		DE-A- 3585400	26-03-92
		EP-A, B 0180309	07-05-86
		EP-A- 0197985	22-10-86
		JP-B- 6049642	29-06-94
		JP-A- 61085301	30-04-86
		JP-T- 62500661	19-03-87
		US-A- 4836986	06-06-89
		US-A- 4758595	19-07-88
US-A-4758595	19-07-88	US-A- 4836986	06-06-89
		CA-A- 1259542	19-09-89
		DE-A- 3585400	26-03-92
		EP-A, B 0180309	07-05-86
		EP-A- 0197985	22-10-86
		JP-B- 6049642	29-06-94
		JP-A- 61085301	30-04-86
		WO-A- 8602001	10-04-86
GB-A-1152243	14-05-69	BE-A- 689993	22-05-67
		DE-A, B 1620938	24-09-70
		FR-A- 1503055	
		NL-A- 6616418	29-05-67
		US-A- 3428576	18-02-69
DE-A-1620938	24-09-70	BE-A- 689993	22-05-67

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/01587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-1620938		FR-A- 1503055	
		GB-A- 1152243	14-05-69
		NL-A- 6616418	29-05-67
		US-A- 3428576	18-02-69
<hr/>			
GB-A-702268		NONE	
<hr/>			

---

フロントページの続き

(72)発明者 ラウフ、フランク

ドイツ連邦共和国、 61352 パート・ホ  
ムブルク・ヴェー、デー、ハー、アルト  
ーゴンツェンハイム 20アー

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成13年9月18日(2001.9.18)

【公表番号】特表平8-510454

【公表日】平成8年11月5日(1996.11.5)

【年通号数】

【出願番号】特願平7-500171

【国際特許分類第7版】

A61K 31/785 ADZ

A01N 47/44

A61K 31/785 ADY

AEC

【F I】

A61K 31/785 ADZ

A01N 47/44

A61K 31/785 ADY

AEC

## 手続補正書

平成13年4月20日

特許庁長官 殿

## 1 事件の表示

マ成7年特許第500171号

## 2 補正をする者

出 所

ドイツ連邦共和国、6135C パート、

ホルムブルク・ヴェー、ゲー、ハー、

クルッケンシュタインブーネーグ E

氏 名

アンゼウス、アーゲー

## 3 代理人

住 所

〒169-0075

東京都港区南品川2丁目14番2号

東亜ビル1103号

氏 名

(特13) 弁護士 吉田 繁吾

〒 (03) 3232-4861

## 4 補正対象の頁数

全頁

## 5 補正対象項目

全文

## 6 補正の内容

引続きのとおり

## 明細書

抗感染薬剤

## 技術分野

本発明は、特に抗感染薬剤及び／又は傷菌殺菌剤及び／又は腫瘍内殺菌剤の形態のポリ(ヘキサメチレン)ピグアナイドに基づく抗感染薬剤、並びに抗感染、抗腫瘍及び／又は傷菌殺菌剤、及び好ましくは腫瘍内殺菌剤の抗感染、抗ウイルス及び／又は腫瘍内殺菌剤等の抗感染薬剤を製造するためのポリ(ヘキサメチレン)ピグアナイドの使用に関する。

## 技術背景

ポリ(ヘキサメチレン)ピグアナイド(PHMB)が殺菌作用及び抗腫瘍作用を有することは現状の技術から公知である(例えば、イギリス特許1202405号を参照されたい)。従って、PHMBは例えば抗感染又はスプレーの形態で薬剤として多方面で使用されている。例えば、室内や機体の洗浄及び消毒、敷物の洗濯、及び水の浄化や安定化用に食品産業において、さらに例えば傷菌や腫瘍の成長を抑制するために水溶液にも使用されている。ドイツ特許公開DE-OS 3537627号により、1700~2500の分子重を有するPHMBに少量のポリエチレングリコールを混合することで、傷菌の局所的な抗感染剤としても使用可能な薬剤が得られることが知られている。西国特許出願によれば、PHMBは、ヴァントシル(Vantocil; 全商標)1Bの商標名で1C1並により販売されているその増強剤として適切に使用することが出来る。

ヨーロッパ特許EP 0450117号には、リンガー溶液及び殺菌剤作用を有する局所的な抗感染剤としてのその使用が認められており、ここでは、抗感染剤のリンガー溶液には、さらに、1.0ミリリットルにつき少なくとも4000のポリメチレングリコールがミセル化しているポリ(ヘキサメチレン)ピグアナイド溶液の50%水溶液からなる組成物

が0.1~0.3%溶解されている。P H M Bの適切な形態として、I O 1社よりヴァントシル13の商標名で販売されている薬液が既述されている。ラヴァセプト (lavasept:登録商標) の真実の製品は、皮膚消毒剤として知られており、ここでは、ラヴァセプト消毒剤は、P H M B (I O 1社により販売されている商品ヴァントシル13) 20重量%とポリエチレングリコール4000の1重量%の溶液からなる。

米国特許第4,758,595(1)号には、コンタクトレンズ、眼科薬品及び目の近くで用いられる皮膚消毒剤に用いることができ、殺菌生物又は殺菌的に効果的な量のビグアニドを含む溶液、あるいは水溶性のビグアニドの量を0.003001~0.0033重量%含む溶液が記載されている。

米国特許第1432945(2)号から、少なくとも眼科用に許容できる量ビグアニドを含む組合せがコンタクトレンズに用いて使用されることが知られている。

#### 発明の要旨

本発明の課題は、特に念切の消毒薬、例えば抗菌剤より有効であると同時に殺菌性を有する抗菌、抗ウイルス及び/又は殺菌剤など、殺菌の予防及び治療用の殺菌剤及び/又は治療剤に使用できる殺菌剤を製造することにある。

本発明によれば、驚くべきことに、既述の技術を示しているD E-O S 3537827号及びE P 0450117号に開示されているようなポリ(ヘキサメチレン) ビグアニドの分子量よりも大きな分子量を有するポリ(ヘキサメチレン) ビグアニド、特にD E-O S 3537827号及びE P 0450117号における既述の技術に開示されているものから数十分量の部分を除かれたポリ(ヘキサメチレン) ビグアニドが、従来から使用されているポリ(ヘキサメチレン) ビグアニドに比べて高い殺菌活性を示し、用面だけでなく、他やウイルスに対しては同様の殺菌

が観察されることが見いだされた。かくして、従来から使用されているP H M Bに比べて高分子量のP H M B、例えば高分子量のP H M B部分を除かれたP H M Bは、同じ活性レベルでも低い毒性となる。さらに驚くべきことに、既述使用されてきたP H M Bに与えられた危険な中短経路の障害は高分子量のP H M Bでは生じないことが見いだされた。

本発明によれば、驚くべきことに、中短経路系の障害を伴うことの無い、前記高い活性と低い毒性は、2000~15000の範囲の平均分子量M<sub>w</sub>を有するポリ(ヘキサメチレン) ビグアニドを用いて得られることが見いだされた。3000~8000の範囲の平均分子量M<sub>w</sub>を有するポリ(ヘキサメチレン) ビグアニド、特に3200~5000の範囲の平均分子量M<sub>w</sub>を有するP H M B、例えば2500~5000の範囲の平均分子量M<sub>w</sub>を有するP H M Bが特に好ましい。分子量の測定は、粘度法により行っている。両平均分子量を必ずしも明確により用いられるP H M Bは、毒性のある低分子量のP H M B部分、すなわち合成反応物又はその誘導体を實質的に含有しない最小限の毒性を有する水溶性材料である。

本発明のポリ(ヘキサメチレン) ビグアニドの形成は、例えばドイツ特許D E-P S 1623838号又は米国特許1202495号(これらの開示内容は本明細書中に参照する) に開示されているような公知の方法によりポリ(ヘキサメチレン) ビグアニドを製造し、得られたP H M Bから所望しない分子量の部分を除去する方法、例えば蒸留、分子過渡、HPLC、ゲル透過クロマトグラフィー(GPC)、分別沈殿などで分離することにより行われる。

正置されているP H M B、例えばヴァントシル(登録商標) L Nヤルラガード (Arlagard:登録商標) 区から得られる毒性のある低分子部分を除く方法で分離して調整することから得る。

本発明により用いられるP H M Bは、そのまゝの形態、例えば例えば塩溶液のような水溶性の形態で、100%濃度の(例えば凍結乾燥した) 粉末として、あるいは水溶液で存在してもよい。水溶液で40重量%以下、

例えば2~40重量%、好適には3~30重量%、特に4~20重量%、例えば4重量%、4.5重量%、5重量%、6重量%又は20重量%(すなわち濃縮液として) の濃度で用いてもよい。

用語「P H M B」は、ポリ(ヘキサメチレン) ビグアニドを意味し、並びに水溶性の誘導のポリ(ヘキサメチレン) ビグアニドの能力を当然に含む。

本発明の抗感染性薬品は、例えば抗菌剤中に含まれる本発明のP H M B又はP H M B水溶液の濃度は、本発明の抗感染性薬品を使用する所望のH<sub>2</sub>Oに依存している。一般的に言って、適切な濃度は0.001~0.05重量%の範囲、好適には0.004~0.03重量%、特に0.005~0.012重量%の範囲、好適には0.005重量%、0.006重量%又は0.01重量%である。

本発明の抗感染性薬品は、例えばポリエチレングリコールのような浸透圧を小さくする界面活性剤を含むことができる。好適には、3000~8000の分子量を有するポリエチレングリコール、特にH A S D A G社によりルトロール (Lutrol:登録商標) E4、000の商標名で販売されているような4000の分子量を有するポリエチレングリコールが用いられる。P H M Bと界面活性剤の割合は、8:1~24:1、好適には12:1~23:1、特に例えば20:1が好ましい。

抗感染性薬品は、例えば感染の予防及び/又は治療用の消毒薬、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、防腐剤及び/又は殺菌剤として用いられ、特に防腐剤及び/又は殺菌剤として好適である。これらは種々の方法で、例えば局所的に或いは全身的に、外科的に、塗布に、或いは経口、経鼻、経皮、経注、経静脈に使用できる。抗菌、抗ウイルス及び/又は殺菌剤用に対する好ましい用途は、膀胱内感染により、特に膀胱感染に対しては膀胱内感染によるのが好ましい。

所望の治療に応じて、本発明の薬品は、様々な利用形態、特に例えば水溶液(例えば乳剤、エマルジョン、懸濁液、ゲル、軟膏、クリーム、錠剤、カプセル、錠剤、錠剤等の形態の薬剤を提供できる。これらの製剤形態においては、特別な製剤形態の形成に対して、必要な用途の調整及び補助剤をさらに使用することができる。

低分子量のP H M Bに基づく薬品に比べて前記した効果に加え、本発明の薬剤は良好な溶解性及び組織適合性を有し、既述の殺菌性を示す。中短経路系の障害、皮膚症状及び他の組織的な副作用を引き起こさず、また、1700~2500の分子量を持つP H M Bに属するD E-O S 3537827号に開示されている誘導薬並びに商品ラヴァセプト (P H M B、M、2610) より毒性が低い。2610の平均分子量M<sub>w</sub>を有するP H M B (ポリヘキサメチレン) を含んでいる従来より使用されてきたラヴァセプト(登録商標) は、わずかに0.21%の毒性レベルで10%の溶液を形成するが、4000の平均分子量M<sub>w</sub>を有するP H M Bを使用すると、5%の毒性レベルでやっと10%の溶液を形成する。

防腐剤及び/又は殺菌剤として使用するために、本発明で用いられるポリ(ヘキサメチレン) ビグアニド、例えば殺菌剤P H M Bの濃縮水溶液に、水、乳酸塩フリーのリンガー溶液又は食塩水で、好適には乳酸塩フリーのリンガー溶液で希釈される。そのように利用するための水、乳酸塩フリーのリンガー溶液又は食塩水中のP H M Bの適切な濃度は、一般的に0.001~0.05重量%の範囲、好適には0.004~0.03重量%の範囲、特に0.005~0.02重量%の範囲、例えば0.005重量%、0.006重量%又は0.012重量%である。この濃度では、本発明の薬剤は、フドウ球菌 (Staphylococci)、大腸菌 (Coli)、シネ・トロナス (Faecococcus)、プロテウス属 (Proteus)、芽生菌属 (Aerobacter)、兼性厌氧菌 (Anaerobacter)、真菌 (Fungi)、ウイルス、アモeba、又は例えばリネア・マリア属 (Leishmania) やアルブ



実施例1及び4に示すのフエニメチレン及びポリエチレングリコールから、実施例1と同様に水と油にそれぞれを溶解し、以下の組成の本発明の油剤を調製した。

ポリ（ヘキサメチレン）ヒグアニド-脂肪酸塩、 $M_w$ 3600	5 重量%
ポリエチレングリコール、 $M_w$ 4000	0.5 重量%
水	94.7 重量%

#### 実施例5

本発明による別の効果を調べるための、実施例1で用いたPHMB脂肪酸塩、 $M_w$  3500に代えて平均分子量 $M_w$  4000のPHMBを使用する以外、実施例1と同様に調製した。図1にPHMB、 $M_w$  4000の分子分布と市販のPHMB、 $M_w$  2610の分子分布と比較して示す。

#### 実施例7

本発明による別の効果を調べるため、実施例4で用いたPHMB脂肪酸塩、 $M_w$  5000に代えてPHMB脂肪酸塩、 $M_w$  5000を使用する以外、実施例4と同様に調製した。

#### 実施例8

本実施例では、 $M_w$  3500の分子分布を有する本発明によって製造されたPHMBの殺菌生物効果とゲンツルI Bの殺菌生物効果と比較した。UGHMガイドライン1/2、3（近畿府の動物検疫所）に従って全ての試験を行った。1g-減少因子（R<sub>f</sub>）がそれぞれの記録から得られる。これらの試験において、3% Tween（Ivesen）8 C + 3% リボニン + 0.1% スチジン + 0.1% シスチンを用いて実施を行った。これらの研究の結果は下表1に記載されており、ここでは注の意味を示す。

A: ゲンツル（登録商標）I B、20重量% PHMB、 $M_w$ 2610
B: PHMB、 $M_w$ 2610、5重量% 溶液
C: PHMB、 $M_w$ 3500、5重量% 溶液

#### 実施例9

さらに比較の目的で、しかし特定の条件下、次の重量比試験を行いUGHMガイドライン1/2、3に従って行った。下配2及び3に、負荷所に加えた物質及び試験したに使用された物質の試験結果と共にこれらの試験で得られた結果をまとめてある。1g-減少因子が各所から計算され、また試験は3% Tween 80 + 3% リボニン + 0.1% スチジン + 0.1% シスチンにより実施された。

#### 表2

試験生物：ブドウ球菌（*S. aureus*）

負荷：1% アルブミン

試験溶液：乳酸菌フリーのリンガー溶液 + 0.25重量%

試験物質A：20% PHMB、 $M_w$  2610含有ラヴァセプト

試験物質C：実施例4による溶液

反応時間（分）	R <sub>f</sub> 「A」	R <sub>f</sub> 「C」	リンガー
1	4.0	>5	0
5	1.5	3.7	0
15	0	1.5	0

#### 表3

試験生物：ブドウ球菌（*S. aureus*）

負荷：2.5% 血液

試験溶液：乳酸菌フリーのリンガー溶液 + 0.25重量%

試験物質A：20% PHMB、 $M_w$  2610含有ラヴァセプト

試験物質C：実施例5による溶液

濃度（%）	R <sub>f</sub> 「A」	R <sub>f</sub> 「C」
2	1.2	1.2
15	2.0	2.1
30	2.2	2.2

#### 実施例10

この溶液を、測定した濃度で、様々な試験生物に対し、測定した作用時間の試験を行った。

#### 表4

a) 試験生物：ブドウ球菌（*S. aureus*）、反応時間：2分

濃度（%）	R <sub>f</sub> 「A」	R <sub>f</sub> 「B」	R <sub>f</sub> 「C」
0.2	2.0	1.0	2.0
0.1	1.1	0.95	1.1
0.05	1	0.95	1
0.01	0.95	0.8	0.9

b) 試験生物：ブドウ球菌（*S. aureus*）、反応時間：30分

濃度（%）	R <sub>f</sub> 「A」	R <sub>f</sub> 「B」	R <sub>f</sub> 「C」
0.2	>5	>5	>5
0.1	>5	>5	>5
0.05	4.5	4.0	4.8
0.01	3.0	1.8	3.0

c) 試験生物：緑膿菌（*P. aeruginosa*）、反応時間：1/2分

濃度（%）	R <sub>f</sub> 「A」	R <sub>f</sub> 「B」	R <sub>f</sub> 「C」
0.2	0.3	0.3	0.3

d) 試験生物：緑膿菌（*P. aeruginosa*）、反応時間：2分

濃度（%）	R <sub>f</sub> 「A」	R <sub>f</sub> 「B」	R <sub>f</sub> 「C」
0.2	1.5	0.2	1.5
0.1	1.4	0.0	1.4
0.01	0.2	0.0	0.2

e) 試験生物：緑膿菌（*P. aeruginosa*）、反応時間：30分

濃度（%）	R <sub>f</sub> 「A」	R <sub>f</sub> 「B」	R <sub>f</sub> 「C」
0.2	>5	>5	>5
0.1	>5	>5	>5
0.05	>5	2.8	>5

本発明により使用される分子分布 $M_w$  3500を有するPHMBの、分子分布 $M_w$  2500を有するPHMBに劣る驚くべき受容性を示すために、本発明により使用される $M_w$  3500のPHMBを $M_w$  2500のPHMBと殺菌効果及び毒性について比較した。溶液（溶液試験）に関する試験は以下の方法で行った。

試験溶液とヒト血液をインキュベートする間にヘモグロビンが放出されるかどうかを測定した。下記溶液をエー・エム・アイ・レポート（AMI-Rep-015）I/81、第14頁、ハー・クロイツェル（H. Kreuzer）の方法に従って試験した。

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの（0.9%食塩水に溶解した）1%サロニン溶液

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの0.9%食塩水

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの試験溶液

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlのリンガー溶液

混合物を45分間、37°Cでインキュベートし、次に5分間、100°Cで沸かす。リボニンの混合物のヘモグロビン試験は100%均由に溶解し、生理的食塩水との混合物のヘモグロビン含量は零とみなされた。

これらの試験において、ポリ（ヘキサメチレン）ヒグアニドの分子量が2500から3500に上昇した場合、血液に必要濃度は2倍まで上昇するが殺菌生物活性は3.3倍まで上昇することがあった。結論は、殺菌活性を考慮して、異なる分子分布を有する両方のポリ（ヘキサメチレン）ヒグアニドの殺菌活性の濃度により測定した。

#### 実施例11

従来より使用されているPHMBに対して本発明で用いるPHMBの驚くべき受容性を示すために、平均分子量 $M_w$  4000を有するPHMBを2610の分子分布を有する発明より使用されているPHMB（図1及び図2を参照）と比較した。毒性に関する試験（溶液試験）は以下の



方法で行った。

試験溶液とヒト血清をインキュベートする際にヘモグロビンが放出されるかどうかを測定した。下記溶液をユー・ユム・アイリポートI/81

、第14頁、ハー・クロイツェルの方針に従って試験した。

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの(0.9%食塩水に溶解した)1%サボニン溶液

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの0.9%食塩水

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの試験溶液

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlのリンガー-溶液

混合物を45分間、37℃でインキュベートし、次に5分間、1000gで遠心分離した。サボニンの製水物のヘモグロビン試験は100%溶血に相当し、生理的食塩水との混合物のヘモグロビン含量は零値とみなされた。これらの検査で得られた結果を添付の図2に示す。

これらの結果から、従来から用いられているPEMB、例えば平均分子量 $M_w$  2610を有するラヴァセプト(登録商標)を用いた場合、10%の割合が溶血中り、2%のレベルで血に溶解するが、平均分子量 $M_w$  4000のPEMB(実施例8による溶液)を用いた場合、10%の溶血は、血液の0.5%のPEMB、 $M_w$  4000を低いて起きるに過ぎない。

#### 実施例12

平均分子量 $M_w$  4000のPEMBと水を一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PEMB、 $M_w$  4000 4重量%

水 95重量%

実施例1に記載の方法に従い、使用されるPEMBを得た。

#### 実施例13

平均分子量 $M_w$  5000のPEMBと水を一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PEMB、 $M_w$  5000 4.2重量%

試験物質C：実施例17による溶液

試験物質D：ポリエチレングリコールを含む試験物質Aのラヴァセプト

これらの試験においては、実施例8に記載した結果と同等の結果が得られた。

#### 実施例19

抗感染剤のような感染の予防及び又は治療用に静脈内に投与できる溶液を調製するために、実施例15に従って調製した0.2%の溶液を乳剤型フリーのリンガー-溶液で希釈し、 $M_w$  4000のPEMBを0.002重量%の最終濃度とした。

#### 実施例20

抗感染剤のような感染の予防及び又は治療用に静脈内に投与できる別の溶液を調製するために、実施例8に従って調製した0.2%の溶液を乳剤型フリーのリンガー-溶液で希釈し、 $M_w$  4000のPEMBを0.01重量%の最終濃度とした。

#### 実施例21

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実施例4に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、 $M_w$  4500のPEMBを0.005重量%の最終濃度とした。

#### 実施例22

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実施例13に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、 $M_w$  5000のPEMBを0.005重量%の最終濃度とした。

#### 実施例23

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実施例12に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、 $M_w$  4000のPEMBを0.005重量%の最終濃度とした。

#### 実施例24

水 95.8重量%

使用されるPEMBを実施例1に記載の方法に従って調製した。

#### 実施例25

平均分子量 $M_w$  4500のPEMBと水を一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を得た。

PEMB、 $M_w$  4500 4.5重量%

水 95.5重量%

使用されるPEMBを実施例1に記載の方法により調製した。

#### 実施例26

本発明による別の溶液を調製するため、実施例1で用いた平均分子量 $M_w$  3500を有するPEMBに代えて平均分子量 $M_w$  4000を有するものを使用し、またポリエチレングリコール( $M_w$  4000)の含有を水に代えた以外、実施例1と同様に行った。

#### 実施例27

実施例8に代替した試験を繰り返した。しかしながら、試験溶液「C」としては、実施例12～15に従って調製した溶液を用いた。これらの試験において、実施例12～15の溶液に対して得られた結果は実施例8で得られた結果と同等であった。

#### 実施例28

平均分子量 $M_w$  4000のPEMBと水を一緒に混合し、以下の組成を有する本発明の溶液を得た。

PEMB、 $M_w$  4000 2.0重量%

水 98重量%

使用されるPEMBを実施例1に記載した方法に従って調製した。

#### 実施例29

実施例8に代替した試験試験を以下の試験試験を用いる体外試験にして繰り返した。

試験物質A：30%PEMB、 $M_w$  2610を含むラヴァセプト

比較の目的のために、発生抑制剤としての効果に関して試験内への溶液として以下の溶液を試験した。

溶液A：リンガー-溶液中に0.2%のラヴァセプト

(PEMB、 $M_w$  2610の濃度：0.04%)

溶液B：実施例20による溶液

(PEMB、 $M_w$  4000の濃度：0.01%)

試験は、ウイスターラットで行った。ラットの尾の静脈中に試験での溶液をゆっくりと注ぎ続けて1回注射した。ラットをそれぞれ10匹含む(オス5匹、メス5匹を含む)3つの別々のグループに分け、次のように投与した。

グループ1：試験Aを500 $\mu$ g/体重

グループII：溶液Aを0.01ml/kg体重

グループIII：溶液Bを0.01ml/kg体重

試験期間は14日間で、投与後の10分、1時間、2時間、6時間、及び24時間後に試験し、その後4日の試験期間が終了するまで毎日観察した。

これらの試験において、全てのグループにおいて体重は同等に増加したが、投与後2時間以内のグループIと投与後6時間以内のグループIIにおいては、麻痺症状の典型的な様相(中絶呼吸運動)、即ち活動の著しい低下、腹ばい又はしゃがみ姿勢、異常な足取り、異常な体の姿勢、身体及び腹部の毛の倒れが観察された。グループIIIでは何の変化も認められなかった。グループI及びグループIIで認められたような麻痺症状の典型的な様相はグループIIIでは起こらなかった。

#### 実施例30

グルの調製：

以下の組成を用いて、本発明によるグルを溶液に従って調製した。

リンガー-溶液(乳剤型フリー) 98.5重量%

実施例4によるPEMB 2.0%

ヒドロキシエチルセルロース(DA3) : 32.5g

実施例2.6

別のグルを調製するために、実施例4のPHMBの代わりに実施例17のPHMB溶液を使用する以外、実施例25と同様に行った。

実施例2.7

平均分子 $M_w$  2300のPHMBと水を混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PHMB、 $M_w$ 5000	4.2重量%
水	95.8重量%

使用されるPHMBを実施例1に記載の方法に従って得た。

実施例2.8

抗菌効果のよいな感染の予防及び又は治療のために溶液中に投与できる溶液を調製するため、実施例27に従って得た0.7%溶液を乳酸ブーのリンガー溶液で希釈し、 $M_w$  6000のPHMBを0.012重量%の最終濃度とした。